

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

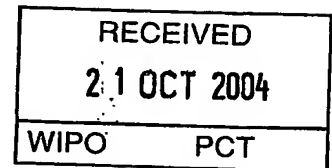
03.09.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 7月30日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-203699
[ST. 10/C]: [JP2003-203699]

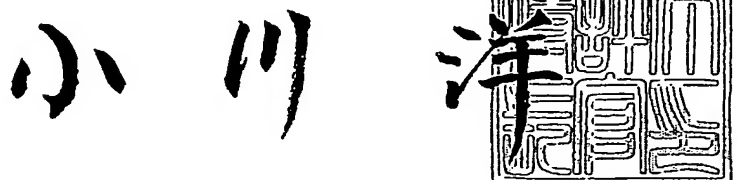


出 願 人
Applicant(s): 大日本インキ化学工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年10月 7日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office



【包括委任状番号】 0214178

【プルーフの要否】 要

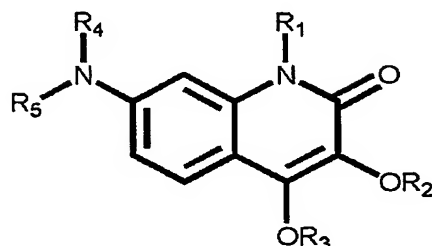
【書類名】 明細書

【発明の名称】 慢性閉塞性肺疾患治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、R₁ は水素原子、又はアルキル基であり、R₂ と R₃ は、各々水素原子、アシル基、アルキル基、又はアルケニル基から選ばれる基であり、R₄ と R₅ は、各々、水素原子、アシル基、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基から選ばれる基である。)

で表される 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 2】 R₁ が水素原子、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基である請求項 1 に記載の 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 3】 R₂ と R₃ が、各々水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～10 のアルケニル基である請求項 1 に記載の 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 4】 R₄ と R₅ が、各々水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～10 のアルケニル基、又はアラルキル基である請求項 1 に記載の 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性

閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 5】 R_1 が水素原子、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基であり、 R_2 と R_3 が、各々水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～10 のアルケニル基であり、 R_4 と R_5 が、各々水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～10 のアルケニル基、又はアラルキル基である請求項 1～4 のいずれか一つに記載の 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 6】 R_2 が水素原子であり、 R_3 が直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～10 のアルケニル基である請求項 5 に記載の 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 7】 R_2 が直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～10 のアルケニル基であり、 R_3 が水素原子である請求項 5 に記載の 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 8】 R_4 が水素原子であり、 R_5 が水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～10 のアルケニル基、又はアラルキル基である請求項 6～7 のいずれか一つに記載の 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 9】 R_5 がアシル基である請求項 8 に記載の 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 10】 R_5 が置換基を有しても良いシンナモイル基からなるアシル基である請求項 9 に記載の 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項 11】 R_5 が 4-ヒドロキシ-3-メトキシシンナモイル基、又は、3

、5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル基である請求項10に記載の7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項12】慢性閉塞性肺疾患が、慢性気管支炎である請求項1記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【請求項13】慢性閉塞性肺疾患が、肺気腫である請求項1記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、慢性閉塞性肺疾患の治療に有効である7-アミノキノリノン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、キノリノン誘導体に関しては、3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノン、8-メトキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2(1H)-キノリノンなどの一般的なものが知られている（例えば、非特許文献1参照）。しかし、かかる文献では、これらの化合物が特定な治療剤としての有用であることについて何等記載されていない。

また、3位及び4位の炭素に直接酸素が結合し、7位にアミノ基を有するキノリノン誘導体も知られている（例えば特許文献1及び特許文献2参照）。これらの文献では、アミノ基を有するキノリノン誘導体が抗アレルギー作用及び喘息治療作用について検討されているものの、抗原抗体反応を介さない慢性閉塞性肺疾患という特異的な症状に対する治療作用については検討されておらず、かかるキノリノン誘導体が慢性閉塞性肺疾患治療剤として有効であることについては一切知られていない。

【0003】

【非特許文献1】 ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー 2

2、1087-1088ページ、1985年 (J. Heterocyclic Chem., 22, 1985)

【特許文献1】米国特許5942521号明細書

【特許文献2】米国特許6136822号明細書

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、安全性が高く、慢性閉塞性肺疾患に対して有効で、しかも極めて優れた薬効を示す慢性閉塞性肺疾患治療剤を提供することにある。

【0005】

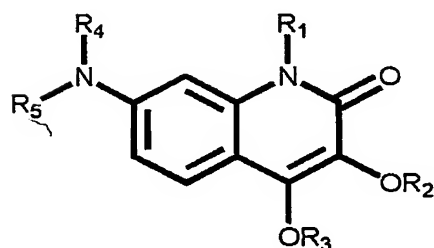
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を達成する為に、多数の化合物を合成し、その薬効及び安全性を評価した結果、特定なアミノキノリノン誘導体が慢性閉塞性肺疾患治療剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は、

一般式 (I)

【化2】



(式中、R₁は水素原子、又はアルキル基であり、R₂とR₃は、各々水素原子、アシル基、アルキル基、又はアルケニル基から選ばれる基であり、R₄とR₅は、各々、水素原子、アシル基、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基から選ばれる基である。) で表される7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤に関する。

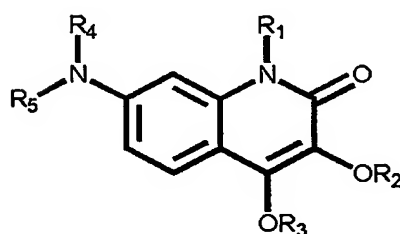
また、本発明慢性閉塞性肺疾患が、慢性気管支炎、肺気腫であることを特徴とする上記一般式 (1) の 7-アミノキノリノン誘導体、及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤に関する。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明の一般式 (I)

【化 3】



で示される 7-アミノキノリノン誘導体における R_1 は水素原子又はアルキル基である。 R_1 でのアルキル基は、直鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良い。

具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数 1~10、より好ましくは炭素数 1~8 のアルキル基が挙げられる。

【0007】

また、一般式 (I) の R_2 と R_3 は水素原子、アシル基、アルキル基又はアルケニル基である。アシル基の例としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等で表されるアルカノイル基、ベンゾイル基等が挙げられる。ベンゾイル基は置換基を有しても良く、例えば、 p -ヒドロキシベンゾイル基、 p -メトキシベンゾイル基、2, 4-ジヒドロキシベンゾイル基、2, 4-ジメトキシベンゾイル基等が挙げられる。好ましくはアルカノイル基であり、特に好ましくはアセチル基である。

R_2 と R_3 のアルキル基の例としては、直鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良く、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基等が

挙げられ、好ましくは炭素数 1～10、より好ましくは炭素数 1～8 のアルキル基が挙げられる。

R₂ と R₃ のアルケニル基の例としては、直鎖状でも枝分かれしたアルケニル基でも良く、例えばビニル基、プロペニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、プレニル基、ゲラニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数 2～10 のアルケニル基が挙げられる。

【0008】

また、一般式 (I) において、R₄ と R₅ は同一もしくは異なって、水素原子、アシル基、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基である。アシル基の例としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等で表されるアルカノイル基、ベンゾイル基、置換されたベンゾイル基、もしくは置換されていても良いシンナモイル基である。

置換されたベンゾイル基は、例えば、p-ヒドロキシベンゾイル基、p-メトキシベンゾイル基、2, 4-ジヒドロキシベンゾイル基、2, 4-ジメトキシベンゾイル基等であり、置換されていても良いシンナモイル基は、例えば、シンナモイル基、2-ヒドロキシシンナモイル基、3-ヒドロキシシンナモイル基、4-ヒドロキシシンナモイル基、3, 4-ジヒドロキシシンナモイル基、4-ヒドロキシ-3-メトキシシンナモイル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシシンナモイル基、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル基等が挙げられる。好ましくは置換されていてもよいシンナモイル基が挙げられる。

【0009】

一般式 (I) の R₄ と R₅ のアルキル基としては、直鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良く、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、n-ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数 1～10 のアルキル基が挙げられ、より好ましくは炭素数 1～8 のアルキル基が挙げられる。

R₄ と R₅ のアルケニル基としては、直鎖状でも枝分かれしたアルケニル基でも良く、例えばビニル基、プロペニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、プレニル基、ゲラニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数 2～10 のアルケニル基が挙

げられる。

R₄ と R₅ のアラルキル基の例としては、ベンジル基、置換されたベンジル基（例えば、p-メトキシベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基等）のアラルキル基が挙げられる。本発明は、一般式（I）で示される 7-アミノキノリノン誘導体の R₄ と R₅ の置換基が同一の置換基である 7-アミノキノリノン誘導体も、上述の群から選択された置換基の異なる組み合わせからなる 7-アミノキノリノン誘導体をも含む。

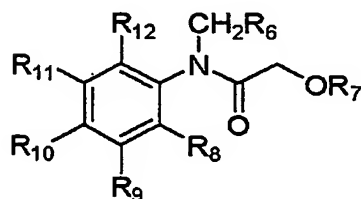
【0010】

本発明の慢性閉塞性肺疾患治療剤の有効成分である 7-アミノキノリノン誘導体の製造は、目的とする 7-アミノキノリノン誘導体によって、適宜好ましい製造法を選択して行うことが可能であるが、例えば特許第 2943725 号公報、或いは米国特許 6136822 号公報に記載された製造法によって行うことが出来る。

一例として、米国特許 6136822 号公報による方法を説明する。

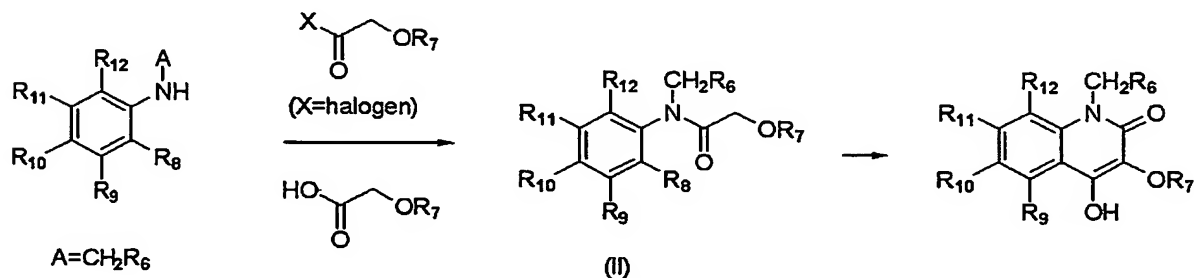
一般式（II）

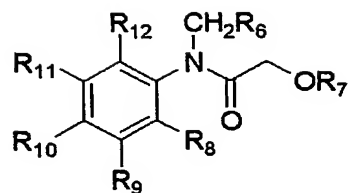
【化 4】



で表されるアミド誘導体と塩基性物質とを反応させ、分子内環化反応を行う。

【化 5】





(式中、R₆は水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニ

(式中、R₆は水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニル基、又はアリール基であり、R₇はアルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基であり、R₈は反応性カルボキシル基であり、R₉、R₁₀及びR₁₂は、水素原子であり、R₁₁は、R₁₃R₁₄N-(ここで、R₁₃とR₁₄は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表わす)を表わす。)

【 0 0 1 1 】

上記塩基性物質としては、例えば、アルカリ金属、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ土類金属アルコキシド、アルカリ金属水素化物、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属アミド等の種々の化合物を挙げることが出来る。

例えば、アルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を、アルカリ金属アルコキシドとしては、メトキシナトリウム、エトキシナトリウム、t-ブトキシナトリウム、t-ブトキシカリウム等の塩基性物質を、アルカリ土類金属アルコキシドとしては、メトキシマグネシウム、エトキシマグネシウム、t-ブトキシマグネシウム、メトキシカルシウム、エトキシカルシウム、t-ブトキシカルシウム、メトキシバリウム、エトキシバリウム、t-ブトキシバリウム等を挙げることが出来る。

また、アルカリ金属水素化物としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物を、アルカリ土類金属水素化物としては、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物を挙げることが出来る。更に、アルカリ金属アミドとしては、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチ

ルシリル) アミド等を挙げることが出来る。

【0012】

また、環化反応に必要な塩基性物質の量は、通常、反応させるアミド誘導体に対し、1～5倍モル用いることが出来るが、2～3倍モルが好ましい。例えば、塩基性物質として水素化ナトリウム、或いはt-ブトキシカリウム、もしくはリチウムジイソプロピルアミドを用いた場合には、アミド誘導体に対して、通常2倍モル用いれば十分である。

【0013】

上記の7-アミノキノリノン誘導体の製造方法における反応は、反応を阻害しない有機溶媒中で行う。その際の有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド系溶媒が挙げられる。

用いる塩基性物質の種類により、好ましい有機溶媒も異なるが、例えば、アルカリ金属アルコキシドの場合には、一般にアルコール系溶媒が好ましく、アルカリ金属アミドであるリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドを用いる際には、アンモニアを溶媒として用いることが出来る。

【0014】

反応温度は、用いる塩基性物質、並びに反応溶媒の種類によっても異なるが、一般に-80℃～100℃、好ましくは、-50℃～50℃であり、反応時間は、通常1～5時間である。

【0015】

こうして得られた、本発明の一般式(I)で示される7-アミノキノリノン誘導体の具体例としては、例えば下記の表の化合物が挙げられる。

【0016】

【表 1】

| 化合物番号. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | H | アセチル | メチル | H | H |
| 2 | H | アセチル | ブチル | H | H |
| 3 | H | アセチル | ヘキシル | H | H |
| 4 | H | アセチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | H |
| 5 | H | アセチル | ゲラニル | H | H |
| 6 | H | アセチル | H | H | H |
| 7 | H | ホルミル | メチル | H | H |
| 8 | H | ホルミル | ブチル | H | H |
| 9 | H | ホルミル | ヘキシル | H | H |
| 10 | H | ホルミル | 3-メチル-2-ブチニル | H | H |
| 11 | H | ホルミル | ゲラニル | H | H |
| 12 | H | ホルミル | H | H | H |
| 13 | H | メチル | メチル | H | H |
| 14 | H | メチル | ブチル | H | H |
| 15 | H | メチル | ヘキシル | H | H |
| 16 | H | メチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | H |
| 17 | H | メチル | ゲラニル | H | H |
| 18 | H | メチル | H | H | H |
| 19 | H | イソブチル | H | H | H |
| 20 | H | ブチル | H | H | H |
| 21 | H | ヘキシル | H | H | H |
| 22 | H | 2-メチルヘキシル | H | H | H |
| 23 | H | オクチル | H | H | H |
| 24 | H | 2-ブチル | H | H | H |

【0017】

【表 2】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 25 | H | ケラニル | H | H | H |
| 26 | H | H | H | H | H |
| 27 | H | H | メチル | H | H |
| 28 | H | H | ブチル | H | H |
| 29 | H | H | ヘキシル | H | H |
| 30 | H | H | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 31 | H | H | ケラニル | H | H |
| 32 | メチル | アセチル | メチル | H | H |
| 33 | メチル | アセチル | エチル | H | H |
| 34 | メチル | アセチル | ブチル | H | H |
| 35 | メチル | アセチル | ヘキシル | H | H |
| 36 | メチル | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 37 | メチル | アセチル | ケラニル | H | H |
| 38 | メチル | アセチル | H | H | H |
| 39 | メチル | ホルミル | メチル | H | H |
| 40 | メチル | ホルミル | ブチル | H | H |
| 41 | メチル | ホルミル | ヘキシル | H | H |
| 42 | メチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 43 | メチル | ホルミル | ケラニル | H | H |
| 44 | メチル | ホルミル | H | H | H |
| 45 | メチル | メチル | メチル | H | H |
| 46 | メチル | メチル | ブチル | H | H |
| 47 | メチル | メチル | ヘキシル | H | H |
| 48 | メチル | メチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 49 | メチル | メチル | ケラニル | H | H |

【0018】

【表 3】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 50 | メチル | メチル | H | H | H |
| 51 | メチル | イソプロピル | H | H | H |
| 52 | メチル | ブチル | H | H | H |
| 53 | メチル | ヘキシル | H | H | H |
| 54 | メチル | 2-メチルヘンチル | H | H | H |
| 55 | メチル | オクチル | H | H | H |
| 56 | メチル | 2-プロピニル | H | H | H |
| 57 | メチル | ケラニル | H | H | H |
| 58 | メチル | H | メチル | H | H |
| 59 | メチル | H | ブチル | H | H |
| 60 | メチル | H | ヘキシル | H | H |
| 61 | メチル | H | 3-メチル-2-プロテニル | H | H |
| 62 | メチル | H | ケラニル | H | H |
| 63 | メチル | H | H | H | H |
| 64 | エチル | アセチル | メチル | H | H |
| 65 | エチル | アセチル | エチル | H | H |
| 66 | エチル | アセチル | ブチル | H | H |
| 67 | エチル | アセチル | ヘキシル | H | H |
| 68 | エチル | アセチル | 3-メチル-2-プロテニル | H | H |
| 69 | エチル | アセチル | ケラニル | H | H |
| 70 | エチル | アセチル | H | H | H |
| 71 | エチル | ホルミル | メチル | H | H |
| 72 | エチル | ホルミル | ブチル | H | H |

【0019】

【表4】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 73 | エチル | ホルミル | ヘキシル | H | H |
| 74 | エチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 75 | エチル | ホルミル | ゲラニル | H | H |
| 76 | エチル | ホルミル | H | H | H |
| 77 | エチル | メチル | メチル | H | H |
| 78 | エチル | メチル | ブチル | H | H |
| 79 | エチル | メチル | ヘキシル | H | H |
| 80 | エチル | メチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 81 | エチル | メチル | ゲラニル | H | H |
| 82 | エチル | メチル | H | H | H |
| 83 | エチル | イソプロピル | H | H | H |
| 84 | エチル | ブチル | H | H | H |
| 85 | エチル | ヘキシル | H | H | H |
| 86 | エチル | 2-メチルペンチル | H | H | H |
| 87 | エチル | オクチル | H | H | H |
| 88 | エチル | 2-プロペニル | H | H | H |
| 89 | エチル | ゲラニル | H | H | H |
| 90 | エチル | H | メチル | H | H |
| 91 | エチル | H | ブチル | H | H |
| 92 | エチル | H | ヘキシル | H | H |
| 93 | エチル | H | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 94 | エチル | H | ゲラニル | H | H |
| 95 | エチル | H | H | H | H |
| 96 | プロピル | H | メチル | H | H |

【0020】

【表 5】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 97 | プロピル | H | プロピル | H | H |
| 98 | プロピル | H | ブチル | H | H |
| 99 | プロピル | H | デシル | H | H |
| 100 | ブチル | アセチル | メチル | H | H |
| 101 | ブチル | アセチル | エチル | H | H |
| 102 | ブチル | アセチル | ブチル | H | H |
| 103 | ブチル | アセチル | ヘキシル | H | H |
| 104 | ブチル | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 105 | ブチル | アセチル | ゲラニル | H | H |
| 106 | ブチル | アセチル | H | H | H |
| 107 | ブチル | ホルミル | メチル | H | H |
| 108 | ブチル | ホルミル | ブチル | H | H |
| 109 | ブチル | ホルミル | ヘキシル | H | H |
| 110 | ブチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 111 | ブチル | ホルミル | ゲラニル | H | H |
| 112 | ブチル | ホルミル | H | H | H |
| 113 | ブチル | メチル | メチル | H | H |
| 114 | ブチル | メチル | ブチル | H | H |
| 115 | ブチル | メチル | H | H | H |
| 116 | ブチル | イソプロピル | H | H | H |
| 117 | ブチル | ブチル | H | H | H |
| 118 | ブチル | ヘキシル | H | H | H |
| 119 | ブチル | 2-メチルペンチル | H | H | H |
| 120 | ブチル | オクチル | H | H | H |

【0021】

【表6】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 121 | ブチル | 2-ブロヘニル | H | H | H |
| 122 | ブチル | ケラニル | H | H | H |
| 123 | ブチル | H | メチル | H | H |
| 124 | ブチル | H | ブチル | H | H |
| 125 | ブチル | H | ヘキシル | H | H |
| 126 | ブチル | H | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 127 | ブチル | H | ケラニル | H | H |
| 128 | ブチル | H | H | H | H |
| 129 | ヘキシル | アセチル | メチル | H | H |
| 130 | ヘキシル | アセチル | エチル | H | H |
| 131 | ヘキシル | アセチル | ブチル | H | H |
| 132 | ヘキシル | アセチル | ヘキシル | H | H |
| 133 | ヘキシル | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 134 | ヘキシル | アセチル | ケラニル | H | H |
| 135 | ヘキシル | アセチル | H | H | H |
| 136 | ヘキシル | ホルミル | メチル | H | H |
| 137 | ヘキシル | ホルミル | ブチル | H | H |
| 138 | ヘキシル | ホルミル | ヘキシル | H | H |
| 139 | ヘキシル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 140 | ヘキシル | ホルミル | ケラニル | H | H |
| 141 | ヘキシル | ホルミル | H | H | H |
| 142 | ヘキシル | メチル | メチル | H | H |
| 143 | ヘキシル | メチル | ブチル | H | H |
| 144 | ヘキシル | メチル | H | H | H |

【0022】

【表 7】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 145 | ヘキシル | イソプロピル | H | H | H |
| 146 | ヘキシル | ブチル | H | H | H |
| 147 | ヘキシル | ヘキシル | H | H | H |
| 148 | ヘキシル | 2-メチルペンチル | H | H | H |
| 149 | ヘキシル | オクチル | H | H | H |
| 150 | ヘキシル | 2-プロピル | H | H | H |
| 151 | ヘキシル | ケラニル | H | H | H |
| 152 | ヘキシル | H | メチル | H | H |
| 153 | ヘキシル | H | ブチル | H | H |
| 154 | ヘキシル | H | ヘキシル | H | H |
| 155 | ヘキシル | H | 3-メチル-2-ブチニル | H | H |
| 156 | ヘキシル | H | ケラニル | H | H |
| 157 | ヘキシル | H | H | H | H |
| 158 | オクチル | アセチル | メチル | H | H |
| 159 | オクチル | アセチル | エチル | H | H |
| 160 | オクチル | アセチル | ブチル | H | H |
| 161 | オクチル | アセチル | ヘキシル | H | H |
| 162 | オクチル | アセチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | H |
| 163 | オクチル | アセチル | ケラニル | H | H |
| 164 | オクチル | アセチル | H | H | H |
| 165 | オクチル | ホルミル | メチル | H | H |
| 166 | オクチル | ホルミル | ブチル | H | H |
| 167 | オクチル | ホルミル | ヘキシル | H | H |
| 168 | オクチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブチニル | H | H |

【0023】

【表8】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 169 | オクチル | ホルミル | ケラニル | H | H |
| 170 | オクチル | ホルミル | H | H | H |
| 171 | オクチル | メチル | メチル | H | H |
| 172 | オクチル | メチル | ブチル | H | H |
| 173 | オクチル | メチル | H | H | H |
| 174 | オクチル | イソプロピル | H | H | H |
| 175 | オクチル | ブチル | H | H | H |
| 176 | オクチル | ヘキシル | H | H | H |
| 177 | オクチル | 2-メチルヘンチル | H | H | H |
| 178 | オクチル | オクチル | H | H | H |
| 179 | オクチル | 2-ブロヘニル | H | H | H |
| 180 | オクチル | ケラニル | H | H | H |
| 181 | オクチル | H | メチル | H | H |
| 182 | オクチル | H | ブチル | H | H |
| 183 | オクチル | H | ヘキシル | H | H |
| 184 | オクチル | H | 3-メチル-2-ブテニル | H | H |
| 185 | オクチル | H | ケラニル | H | H |
| 186 | オクチル | H | H | H | H |
| 187 | H | アセチル | メチル | H | ヘキシル |
| 188 | H | アセチル | ブチル | H | ヘキシル |
| 189 | H | アセチル | ヘキシル | H | ヘキシル |
| 190 | H | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | ヘキシル |
| 191 | H | アセチル | ケラニル | H | ヘキシル |
| 192 | H | アセチル | H | H | ヘキシル |

【0024】

【表 9】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 193 | H | ホルミル | メチル | H | ヘキシル |
| 194 | H | ホルミル | ブチル | H | ヘキシル |
| 195 | H | ホルミル | ヘキシル | H | ヘキシル |
| 196 | H | ホルミル | 3-メチル-2-ブチニル | H | ヘキシル |
| 197 | H | ホルミル | ゲラニル | H | ヘキシル |
| 198 | H | ホルミル | H | H | ヘキシル |
| 199 | H | メチル | メチル | H | ヘキシル |
| 200 | H | メチル | ブチル | H | ヘキシル |
| 201 | H | メチル | ヘキシル | H | ヘキシル |
| 202 | H | メチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | ヘキシル |
| 203 | H | メチル | ゲラニル | H | ヘキシル |
| 204 | H | メチル | H | H | ヘキシル |
| 205 | H | イソプロピル | H | H | ヘキシル |
| 206 | H | ブチル | H | H | ヘキシル |
| 207 | H | ヘキシル | H | H | ヘキシル |
| 208 | H | 2-メチルヘンチル | H | H | ヘキシル |
| 209 | H | オクチル | H | H | ヘキシル |
| 210 | H | 2-プロピニル | H | H | ヘキシル |
| 211 | H | ゲラニルオキシ | H | H | オクチル |
| 212 | H | H | H | H | オクチル |
| 213 | H | H | メチル | H | オクチル |
| 214 | H | H | ブチル | H | オクチル |
| 215 | H | H | ヘキシル | H | オクチル |
| 216 | H | H | 3-メチル-2-ブチニル | H | オクチル |

【0025】

【表10】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| 217 | H | H | ケ [*] ラニル | H | オクチル |
| 218 | メチル | アセチル | メチル | H | エチル |
| 219 | メチル | アセチル | エチル | H | エチル |
| 220 | メチル | アセチル | ブ [*] チル | H | エチル |
| 221 | メチル | アセチル | ヘキシル | H | エチル |
| 222 | メチル | アセチル | 3-メチル-2-ブ [*] テニル | H | エチル |
| 223 | メチル | アセチル | ケ [*] ラニル | H | エチル |
| 224 | メチル | アセチル | H | H | エチル |
| 225 | メチル | ホルミル | メチル | H | エチル |
| 226 | メチル | ホルミル | ブ [*] チル | H | エチル |
| 227 | メチル | ホルミル | ヘキシル | H | エチル |
| 228 | メチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブ [*] テニル | H | エチル |
| 229 | メチル | ホルミル | ケ [*] ラニル | H | エチル |
| 230 | メチル | ホルミル | H | H | エチル |
| 231 | メチル | メチル | メチル | H | エチル |
| 232 | メチル | メチル | ブ [*] チル | H | エチル |
| 233 | メチル | メチル | ヘキシル | H | エチル |
| 234 | メチル | メチル | 3-メチル-2-ブ [*] テニル | H | エチル |
| 235 | メチル | メチル | ケ [*] ラニル | H | エチル |
| 236 | メチル | メチル | H | H | エチル |
| 237 | メチル | イソブ [*] ロピ [*] ル | H | H | エチル |
| 238 | メチル | ブ [*] チル | H | H | エチル |
| 239 | メチル | ヘキシル | H | H | エチル |
| 240 | メチル | 2-メチル-ヘ [*] ンチル | H | H | エチル |

【0026】

【表11】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------|-------------------|
| 241 | メチル | オクチル | H | H | エチル |
| 242 | メチル | 2-ブ ^o ロヘ ^o ニル | H | H | エチル |
| 243 | メチル | ゲ ^o ラニル | H | H | エチル |
| 244 | メチル | H | メチル | H | エチル |
| 245 | メチル | H | ブ ^o チル | H | エチル |
| 246 | メチル | H | ヘキシル | H | エチル |
| 247 | メチル | H | 3-メチル-2-ブ ^o テニル | H | エチル |
| 248 | メチル | H | ゲ ^o ラニル | H | エチル |
| 249 | メチル | H | H | H | エチル |
| 250 | エチル | アセチル | メチル | H | ブ ^o チル |
| 251 | エチル | アセチル | エチル | H | ブ ^o チル |
| 252 | エチル | アセチル | ブ ^o チル | H | ブ ^o チル |
| 253 | エチル | アセチル | ヘキシル | H | ブ ^o チル |
| 254 | エチル | アセチル | 3-メチル-2-ブ ^o テニル | H | ブ ^o チル |
| 255 | エチル | アセチル | ゲ ^o ラニル | H | ブ ^o チル |
| 256 | エチル | アセチル | H | H | ブ ^o チル |
| 257 | エチル | ホルミル | メチル | H | ブ ^o チル |
| 258 | エチル | ホルミル | ブ ^o チル | H | ブ ^o チル |
| 259 | エチル | ホルミル | ヘキシル | H | ブ ^o チル |
| 260 | エチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブ ^o テニル | H | ブ ^o チル |
| 261 | エチル | ホルミル | ゲ ^o ラニル | H | ブ ^o チル |
| 262 | エチル | ホルミル | H | H | ブ ^o チル |
| 263 | エチル | メチル | メチル | H | ブ ^o チル |
| 264 | エチル | メチル | ブ ^o チル | H | ブ ^o チル |

【0027】

【表12】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 265 | エチル | メチル | ヘキシル | H | ブチル |
| 266 | エチル | メチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | ブチル |
| 267 | エチル | メチル | ゲラニル | H | ブチル |
| 268 | エチル | メチル | H | H | ブチル |
| 269 | エチル | イソプロピル | H | H | ブチル |
| 270 | エチル | ブチル | H | H | ブチル |
| 271 | エチル | ヘキシル | H | H | ブチル |
| 272 | エチル | 2-メチルヘンチル | H | H | ブチル |
| 273 | エチル | オクチル | H | H | ブチル |
| 274 | エチル | 2-プロピニル | H | H | ブチル |
| 275 | エチル | ゲラニル | H | H | ブチル |
| 276 | エチル | H | メチル | H | ブチル |
| 277 | エチル | H | ブチル | H | ブチル |
| 278 | エチル | H | ヘキシル | H | ブチル |
| 279 | エチル | H | 3-メチル-2-ブチニル | H | ブチル |
| 280 | エチル | H | ゲラニル | H | ブチル |
| 281 | エチル | H | H | H | ブチル |
| 282 | プロピル | H | メチル | H | ブチル |
| 283 | プロピル | H | プロピル | H | ブチル |
| 284 | プロピル | H | ブチル | H | ブチル |
| 285 | プロピル | H | デシル | H | ブチル |
| 286 | ブチル | アセチル | メチル | H | メチル |
| 287 | ブチル | アセチル | エチル | H | メチル |
| 288 | ブチル | アセチル | ブチル | H | メチル |

【0028】

【表13】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 289 | ブチル | アセチル | ヘキシル | H | メチル |
| 290 | ブチル | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | メチル |
| 291 | ブチル | アセチル | ゲラニル | H | メチル |
| 292 | ブチル | アセチル | H | H | メチル |
| 293 | ブチル | ホルミル | メチル | H | メチル |
| 294 | ブチル | ホルミル | ブチル | H | メチル |
| 295 | ブチル | ホルミル | ヘキシル | H | メチル |
| 296 | ブチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | H | メチル |
| 297 | ブチル | ホルミル | ゲラニル | H | メチル |
| 298 | ブチル | ホルミル | H | H | メチル |
| 299 | ブチル | メチル | メチル | H | メチル |
| 300 | ブチル | メチル | ブチル | H | メチル |
| 301 | ブチル | メチル | H | メチル | メチル |
| 302 | ブチル | イソブロピル | H | メチル | メチル |
| 303 | ブチル | ブチル | H | メチル | メチル |
| 304 | ブチル | ヘキシル | H | メチル | メチル |
| 305 | ブチル | 2-メチルヘンチル | H | メチル | メチル |
| 306 | ブチル | オクチル | H | メチル | メチル |
| 307 | ブチル | 2-ブロヘニル | H | メチル | メチル |
| 308 | ブチル | ゲラニル | H | メチル | メチル |
| 309 | ブチル | H | メチル | メチル | メチル |
| 310 | ブチル | H | ブチル | メチル | メチル |
| 311 | ブチル | H | ヘキシル | メチル | メチル |
| 312 | ブチル | H | 3-メチル-2-ブテニル | メチル | メチル |

【0029】

【表 14】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 313 | ブチル | H | ケラニル | メチル | メチル |
| 314 | ブチル | H | H | メチル | メチル |
| 315 | ヘキシル | アセチル | メチル | H | エチル |
| 316 | ヘキシル | アセチル | エチル | H | エチル |
| 317 | ヘキシル | アセチル | ブチル | H | エチル |
| 318 | ヘキシル | アセチル | ヘキシル | H | エチル |
| 319 | ヘキシル | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | エチル |
| 320 | ヘキシル | アセチル | ケラニル | H | エチル |
| 321 | ヘキシル | アセチル | H | H | エチル |
| 322 | ヘキシル | ホルミル | メチル | H | エチル |
| 323 | ヘキシル | ホルミル | ブチル | H | エチル |
| 324 | ヘキシル | ホルミル | ヘキシル | H | エチル |
| 325 | ヘキシル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | H | エチル |
| 326 | ヘキシル | ホルミル | ケラニル | H | エチル |
| 327 | ヘキシル | ホルミル | H | H | エチル |
| 328 | ヘキシル | メチル | メチル | H | エチル |
| 329 | ヘキシル | メチル | ブチル | H | エチル |
| 330 | ヘキシル | メチル | H | H | エチル |
| 331 | ヘキシル | イソブロピル | H | H | エチル |
| 332 | ヘキシル | ブチル | H | H | エチル |
| 333 | ヘキシル | ヘキシル | H | H | エチル |
| 334 | ヘキシル | 2-メチルペンチル | H | H | エチル |
| 335 | ヘキシル | オクチル | H | H | エチル |

【0030】

【表15】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 336 | ヘキシル | 2-プロパニル | H | H | エチル |
| 337 | ヘキシル | ケラニル | H | H | エチル |
| 338 | ヘキシル | H | メチル | H | エチル |
| 339 | ヘキシル | H | ブチル | H | エチル |
| 340 | ヘキシル | H | ヘキシル | H | エチル |
| 341 | ヘキシル | H | 3-メチル-2-ブチニル | H | エチル |
| 342 | ヘキシル | H | ケラニル | H | エチル |
| 343 | ヘキシル | H | H | H | エチル |
| 344 | オクチル | アセチル | メチル | H | エチル |
| 345 | オクチル | アセチル | エチル | H | エチル |
| 346 | オクチル | アセチル | ブチル | H | エチル |
| 347 | オクチル | アセチル | ヘキシル | H | エチル |
| 348 | オクチル | アセチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | エチル |
| 349 | オクチル | アセチル | ケラニル | H | エチル |
| 350 | オクチル | アセチル | H | H | エチル |
| 351 | オクチル | ホルミル | メチル | H | エチル |
| 352 | オクチル | ホルミル | ブチル | H | エチル |
| 353 | オクチル | ホルミル | ヘキシル | H | エチル |
| 354 | オクチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブチニル | H | エチル |
| 355 | オクチル | ホルミル | ケラニル | H | エチル |
| 356 | オクチル | ホルミル | H | H | エチル |
| 357 | オクチル | メチル | メチル | H | エチル |
| 358 | オクチル | メチル | ブチル | H | エチル |
| 359 | オクチル | メチル | H | H | エチル |

【0031】

【表16】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 360 | オクチル | イソプロピル | H | H | エチル |
| 361 | オクチル | ブチル | H | H | エチル |
| 362 | オクチル | ヘキシル | H | H | エチル |
| 363 | オクチル | 2-メチルヘンチル | H | H | エチル |
| 364 | オクチル | オクチル | H | H | エチル |
| 365 | オクチル | 2-プロピル | H | H | エチル |
| 366 | オクチル | ゲラニル | H | H | エチル |
| 367 | オクチル | H | メチル | H | エチル |
| 368 | オクチル | H | ブチル | H | エチル |
| 369 | オクチル | H | ヘキシル | H | エチル |
| 370 | オクチル | H | 3-メチル-2-ブテニル | H | エチル |
| 371 | オクチル | H | ゲラニル | H | エチル |
| 372 | オクチル | H | H | H | エチル |
| 373 | メチル | アセチル | メチル | アセチル | エチル |
| 374 | メチル | アセチル | エチル | アセチル | エチル |
| 375 | メチル | アセチル | ブチル | アセチル | エチル |
| 376 | メチル | アセチル | ヘキシル | アセチル | エチル |
| 377 | メチル | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | アセチル | エチル |
| 378 | メチル | アセチル | ゲラニル | アセチル | エチル |
| 379 | メチル | アセチル | H | アセチル | エチル |
| 380 | メチル | ホルミル | メチル | アセチル | エチル |
| 381 | メチル | ホルミル | ブチル | アセチル | エチル |
| 382 | メチル | ホルミル | ヘキシル | アセチル | エチル |
| 383 | メチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | アセチル | エチル |

【0032】

【表17】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| 384 | メチル | ホルミル | ケ [*] ラニル | アセチル | エチル |
| 385 | メチル | ホルミル | H | アセチル | エチル |
| 386 | メチル | メチル | メチル | H | アセチル |
| 387 | メチル | メチル | ブ [*] チル | H | アセチル |
| 388 | メチル | メチル | ヘキシル | H | アセチル |
| 389 | メチル | メチル | 3-メチル-2-ブ [*] テニル | H | アセチル |
| 390 | メチル | メチル | ケ [*] ラニル | H | アセチル |
| 391 | メチル | メチル | H | H | アセチル |
| 392 | メチル | イソブ [*] ロビ [*] ル | H | H | アセチル |
| 393 | メチル | ブ [*] チル | H | H | アセチル |
| 394 | メチル | ヘキシル | H | H | アセチル |
| 395 | メチル | 2-メチル-ヘ [*] ンチル | H | H | アセチル |
| 396 | メチル | オクチル | H | H | アセチル |
| 397 | メチル | 2-ブ [*] ロベ [*] ニル | H | H | アセチル |
| 398 | メチル | ケ [*] ラニル | H | H | アセチル |
| 399 | メチル | H | メチル | H | アセチル |
| 400 | メチル | H | ブ [*] チル | H | アセチル |
| 401 | メチル | H | ヘキシル | H | アセチル |
| 402 | メチル | H | 3-メチル-2-ブ [*] テニル | H | アセチル |
| 403 | メチル | H | ケ [*] ラニル | H | アセチル |
| 404 | メチル | H | H | H | アセチル |
| 405 | エチル | アセチル | メチル | H | アセチル |
| 406 | エチル | アセチル | エチル | H | アセチル |
| 407 | エチル | アセチル | ブ [*] チル | H | アセチル |

【0033】

【表18】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 408 | エチル | アセチル | ヘキシル | H | アセチル |
| 409 | エチル | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | アセチル |
| 410 | エチル | アセチル | ケラニル | H | アセチル |
| 411 | エチル | アセチル | H | H | アセチル |
| 412 | エチル | ホルミル | メチル | H | アセチル |
| 413 | エチル | ホルミル | ブチル | H | アセチル |
| 414 | エチル | ホルミル | ヘキシル | H | アセチル |
| 415 | エチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | H | アセチル |
| 416 | エチル | ホルミル | ケラニル | H | アセチル |
| 417 | エチル | ホルミル | H | H | アセチル |
| 418 | エチル | メチル | メチル | H | アセチル |
| 419 | エチル | メチル | ブチル | H | アセチル |
| 420 | エチル | メチル | ヘキシル | H | アセチル |
| 421 | エチル | メチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | アセチル |
| 422 | エチル | メチル | ケラニル | H | アセチル |
| 423 | エチル | メチル | H | H | アセチル |
| 424 | エチル | イソプロピル | H | H | アセチル |
| 425 | エチル | ブチル | H | H | アセチル |
| 426 | エチル | ヘキシル | H | H | アセチル |
| 427 | エチル | 2-メチルヘンチル | H | H | アセチル |
| 428 | エチル | オクチル | H | H | アセチル |
| 429 | エチル | 2-ブロヘニル | H | H | アセチル |
| 430 | エチル | ケラニル | H | H | アセチル |
| 431 | エチル | H | メチル | H | アセチル |

【0034】

【表19】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 432 | エチル | H | ブチル | H | アセチル |
| 433 | エチル | H | ヘキシル | H | アセチル |
| 434 | エチル | H | 3-メチル-2-ブチニル | H | アセチル |
| 435 | エチル | H | ケラニル | H | アセチル |
| 436 | エチル | H | H | H | アセチル |
| 437 | プロピル | H | メチル | H | アセチル |
| 438 | プロピル | H | プロピル | H | アセチル |
| 439 | プロピル | H | ブチル | H | アセチル |
| 440 | プロピル | H | デシル | H | アセチル |
| 441 | ブチル | アセチル | メチル | H | ホルミル |
| 442 | ブチル | アセチル | エチル | H | ホルミル |
| 443 | ブチル | アセチル | ブチル | H | ホルミル |
| 444 | ブチル | アセチル | ヘキシル | H | ホルミル |
| 445 | ブチル | アセチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | ホルミル |
| 446 | ブチル | アセチル | ケラニル | H | ホルミル |
| 447 | ブチル | アセチル | H | H | ホルミル |
| 448 | ブチル | ホルミル | メチル | H | ホルミル |
| 449 | ブチル | ホルミル | ブチル | H | ホルミル |
| 450 | ブチル | ホルミル | ヘキシル | H | ホルミル |
| 451 | ブチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブチニル | H | ホルミル |
| 452 | ブチル | ホルミル | ケラニル | H | ホルミル |
| 453 | ブチル | ホルミル | H | H | ホルミル |
| 454 | ブチル | メチル | メチル | H | ホルミル |
| 455 | ブチル | メチル | ブチル | H | ホルミル |

【0035】

【表20】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 456 | ブチル | メチル | H | H | ホルミル |
| 457 | ブチル | イソブロピル | H | H | ホルミル |
| 458 | ブチル | ブチル | H | H | ホルミル |
| 459 | ブチル | ヘキシル | H | H | ホルミル |
| 460 | ブチル | 2-メチルヘンチル | H | H | ホルミル |
| 461 | ブチル | オクチル | H | H | ホルミル |
| 462 | ブチル | 2-ブロピニル | H | H | ホルミル |
| 463 | ブチル | ゲラニル | H | H | ホルミル |
| 464 | ブチル | H | メチル | H | ホルミル |
| 465 | ブチル | H | ブチル | H | ホルミル |
| 466 | ブチル | H | ヘキシル | H | ホルミル |
| 467 | ブチル | H | 3-メチル-2-ブテニル | H | ホルミル |
| 468 | ブチル | H | ゲラニル | H | ホルミル |
| 469 | ブチル | H | H | H | ホルミル |
| 470 | ヘキシル | アセチル | メチル | H | ブロピオニル |
| 471 | ヘキシル | アセチル | エチル | H | ブロピオニル |
| 472 | ヘキシル | アセチル | ブチル | H | ブロピオニル |
| 473 | ヘキシル | アセチル | ヘキシル | H | ブロピオニル |
| 474 | ヘキシル | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | ブロピオニル |
| 475 | ヘキシル | アセチル | ゲラニル | H | ブロピオニル |
| 476 | ヘキシル | アセチル | H | H | ブロピオニル |
| 477 | ヘキシル | ホルミル | メチル | H | ブロピオニル |
| 478 | ヘキシル | ホルミル | ブチル | H | ブロピオニル |
| 479 | ヘキシル | ホルミル | ヘキシル | H | ブロピオニル |

【0036】

【表 21】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 480 | ヘキシル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | H | プロピオニル |
| 481 | ヘキシル | ホルミル | ゲラニル | H | プロピオニル |
| 482 | ヘキシル | ホルミル | H | H | プロピオニル |
| 483 | ヘキシル | メチル | メチル | H | プロピオニル |
| 484 | ヘキシル | メチル | ブチル | H | プロピオニル |
| 485 | ヘキシル | メチル | H | H | プロピオニル |
| 486 | ヘキシル | イソプロピル | H | H | プロピオニル |
| 487 | ヘキシル | ブチル | H | H | プロピオニル |
| 488 | ヘキシル | ヘキシル | H | H | プロピオニル |
| 489 | ヘキシル | 2-メチルペンチル | H | H | プロピオニル |
| 490 | ヘキシル | オクチル | H | H | プロピオニル |
| 491 | ヘキシル | 2-プロピニル | H | H | プロピオニル |
| 492 | ヘキシル | ゲラニル | H | H | プロピオニル |
| 493 | ヘキシル | H | メチル | H | プロピオニル |
| 494 | ヘキシル | H | ブチル | H | プロピオニル |
| 495 | ヘキシル | H | ヘキシル | H | プロピオニル |
| 496 | ヘキシル | H | 3-メチル-2-ブテニル | H | プロピオニル |
| 497 | ヘキシル | H | ゲラニル | H | プロピオニル |
| 498 | ヘキシル | H | H | H | プロピオニル |
| 499 | オクチル | アセチル | メチル | H | プロピオニル |
| 500 | オクチル | アセチル | エチル | H | ベンゾイル |
| 501 | オクチル | アセチル | ブチル | H | ベンゾイル |
| 502 | オクチル | アセチル | ヘキシル | H | ベンゾイル |
| 503 | オクチル | アセチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | ベンゾイル |

【0037】

【表 22】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 504 | オクチル | アセチル | ゲラニル | H | ベンゾイル |
| 505 | オクチル | アセチル | H | H | ベンゾイル |
| 506 | オクチル | ホルミル | メチル | H | ベンゾイル |
| 507 | オクチル | ホルミル | ブチル | H | ベンゾイル |
| 508 | オクチル | ホルミル | ヘキシル | H | ベンゾイル |
| 509 | オクチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブチニル | H | ベンゾイル |
| 510 | オクチル | ホルミル | ゲラニル | H | ベンゾイル |
| 511 | オクチル | ホルミル | H | H | ベンゾイル |
| 512 | オクチル | メチル | メチル | H | ベンゾイル |
| 513 | オクチル | メチル | ブチル | H | ベンゾイル |
| 514 | メチル | メチル | H | H | ベンゾイル |
| 515 | メチル | イソプロピル | H | H | ベンゾイル |
| 516 | メチル | ブチル | H | H | ベンゾイル |
| 517 | メチル | ヘキシル | H | H | ベンゾイル |
| 518 | メチル | 2-メチルヘンチル | H | H | ベンゾイル |
| 519 | メチル | オクチル | H | H | ベンゾイル |
| 520 | メチル | 2-プロピル | H | H | ベンゾイル |
| 521 | メチル | ゲラニル | H | H | ベンゾイル |
| 522 | ブチル | H | メチル | H | ベンゾイル |
| 523 | ブチル | H | ブチル | H | ベンゾイル |
| 524 | ブチル | H | ヘキシル | H | ベンゾイル |
| 525 | ブチル | H | 3-メチル-2-ブチニル | H | ベンゾイル |
| 526 | ブチル | H | ゲラニル | H | ベンゾイル |
| 527 | ブチル | H | H | H | ベンゾイル |

【0038】

【表 23】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------|
| 528 | メチル | アセチル | メチル | H | シナモイル |
| 529 | メチル | アセチル | エチル | H | シナモイル |
| 530 | メチル | アセチル | ブチル | H | シナモイル |
| 531 | メチル | アセチル | ヘキシル | H | シナモイル |
| 532 | メチル | アセチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | シナモイル |
| 533 | メチル | アセチル | ゲラニル | H | シナモイル |
| 534 | メチル | アセチル | H | H | シナモイル |
| 535 | メチル | H | メチル | H | シナモイル |
| 536 | メチル | H | ブチル | H | シナモイル |
| 537 | メチル | H | ヘキシル | H | シナモイル |
| 538 | メチル | H | 3-メチル-2-ブチニル | H | シナモイル |
| 539 | メチル | H | ゲラニル | H | シナモイル |
| 540 | メチル | H | H | H | シナモイル |
| 541 | メチル | メチル | メチル | H | 3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシナモイル |
| 542 | メチル | メチル | ブチル | H | 3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシナモイル |
| 543 | メチル | メチル | ヘキシル | H | 3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシナモイル |
| 544 | メチル | メチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | 3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシナモイル |
| 545 | メチル | メチル | ゲラニル | H | 3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシナモイル |

【0039】

【表 24】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------|--|
| 546 | メチル | メチル | H | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 547 | メチル | イソブ ^o ロビ ^o ル | H | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 548 | メチル | ブ ^o チル | H | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 549 | メチル | ヘキシル | H | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 550 | メチル | 2-メチルヘ ^o ンチル | H | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 551 | メチル | オクチル | H | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 552 | メチル | 2-ブ ^o ロベ ^o ニル | H | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 553 | メチル | ケ ^o ラニル | H | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 554 | メチル | H | メチル | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 555 | メチル | H | ブ ^o チル | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 556 | メチル | H | ヘキシル | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |
| 557 | メチル | H | 3-メチル-2-ブ ^o テニル | H | 3,5-ジ ^o メトキシ-4- ヒト ^o ロキシシナモイル |

【0040】

【表25】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------|
| 558 | メチル | H | ゲラニル | H | 3,5-ジメトキシ-4-ヒト [*] ロキシシナモイル |
| 559 | メチル | H | H | H | 3,5-ジメトキシ-4-ヒト [*] ロキシシナモイル |
| 560 | エチル | アセチル | メチル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |
| 561 | エチル | アセチル | エチル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |
| 562 | エチル | アセチル | ブチル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |
| 563 | エチル | アセチル | ヘキシル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |
| 564 | エチル | アセチル | 3-メチル-2-ブチニル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |
| 565 | エチル | アセチル | ゲラニル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |
| 566 | エチル | アセチル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |
| 567 | エチル | ホルミル | メチル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |
| 568 | エチル | ホルミル | ブチル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |
| 569 | エチル | ホルミル | ヘキシル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メトキシシナモイル |

【0041】

【表 26】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------|
| 570 | エチル | ホルミル | 3-メチル-2-ブテニル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 571 | エチル | ホルミル | ゲラニル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 572 | エチル | ホルミル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 573 | メチル | メチル | メチル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 574 | メチル | メチル | ブチル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 575 | メチル | メチル | ヘキシル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 576 | メチル | メチル | 3-メチル-2-ブテニル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 577 | メチル | メチル | ゲラニル | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 578 | メチル | メチル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 579 | メチル | イソプロピル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 580 | メチル | ブチル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 581 | メチル | ヘキシル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |

【0042】

【表27】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------|---------------------------------------|
| 582 | メチル | 2-メチルヘンチル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 583 | メチル | オクチル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 584 | メチル | 2-ブ [*] ロベ [*] ニル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 585 | メチル | ゲ [*] ラニル | H | H | 4-ヒト [*] ロキシ-3-メト キシシナモイル |
| 586 | メチル | H | メチル | H | ヘンジ [*] ル |
| 587 | メチル | H | ブ [*] チル | H | ヘンジ [*] ル |
| 588 | メチル | H | ヘキシル | H | ヘンジ [*] ル |
| 589 | メチル | H | 3-メチル-2-ブ [*] テニル | H | ヘンジ [*] ル |
| 590 | メチル | H | ゲ [*] ラニル | H | ヘンジ [*] ル |
| 591 | メチル | H | H | H | ヘンジ [*] ル |
| 592 | ブ [*] ロビ [*] ル | H | メチル | H | ヘンジ [*] ル |
| 593 | ブ [*] ロビ [*] ル | H | ブ [*] ロビ [*] ル | H | ヘンジ [*] ル |
| 594 | ブ [*] ロビ [*] ル | H | ブ [*] チル | H | ヘンジ [*] ル |
| 595 | ブ [*] ロビ [*] ル | H | テ [*] シル | H | ヘンジ [*] ル |
| 596 | メチル | メチル | H | H | 2-ブ [*] ロベ [*] ニル |
| 597 | メチル | イソブ [*] ロビ [*] ル | H | H | 2-ブ [*] ロベ [*] ニル |
| 598 | メチル | ブ [*] チル | H | H | 2-ブ [*] ロベ [*] ニル |
| 599 | メチル | ヘキシル | H | H | 2-ブ [*] ロベ [*] ニル |
| 600 | メチル | 2-メチルヘンチル | H | H | 2-ブ [*] ロベ [*] ニル |
| 601 | メチル | オクチル | H | H | 2-ブ [*] ロベ [*] ニル |

【0043】

【表 28】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 602 | メチル | 2-プロペニル | H | H | 2-プロペニル |
| 603 | メチル | ゲラニル | H | H | 2-プロペニル |
| 604 | メチル | H | メチル | H | 2-プロペニル |
| 605 | メチル | H | ブチル | H | 2-プロペニル |
| 606 | メチル | H | ヘキシル | H | 2-プロペニル |
| 607 | メチル | H | 3-メチル-2-ブテニル | H | 2-プロペニル |
| 608 | メチル | H | ゲラニル | H | 2-プロペニル |
| 609 | メチル | H | H | H | 2-プロペニル |
| 610 | メチル | H | メチル | H | 2-プロペニル |
| 611 | メチル | H | プロピル | H | 2-プロペニル |
| 612 | メチル | H | ブチル | H | 2-プロペニル |
| 613 | メチル | H | デシル | H | 2-プロペニル |
| 614 | メチル | メチル | H | H | ゲラニル |
| 615 | メチル | イソプロピル | H | H | ゲラニル |
| 616 | メチル | ブチル | H | H | ゲラニル |
| 617 | メチル | ヘキシル | H | H | ゲラニル |
| 618 | メチル | 2-メチルヘンチル | H | H | ゲラニル |
| 619 | メチル | オクチル | H | H | ゲラニル |
| 620 | メチル | 2-プロペニル | H | H | ゲラニル |
| 621 | メチル | ゲラニル | H | H | ゲラニル |
| 622 | メチル | H | メチル | H | ゲラニル |
| 623 | メチル | H | ブチル | H | ゲラニル |
| 624 | メチル | H | ヘキシル | H | ゲラニル |

【0044】

【表29】

| 化合物番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 625 | メチル | H | 3-メチル-2-プロピニル | H | ケラニル |
| 626 | メチル | H | ケラニル | H | ケラニル |
| 627 | メチル | H | H | H | ケラニル |
| 628 | メチル | H | メチル | H | ケラニル |
| 629 | メチル | H | プロピル | H | ケラニル |
| 630 | メチル | H | ブチル | H | ケラニル |

【0045】

また、本発明には、これら化合物の生理学的に許容される塩も含まれる。

ここでいう生理学的に許容される塩とは、上記に示される化合物の中で、水酸基を有するもの、特に3位及び／又は4位に水酸基を有するものについては、毒性を有さないアルカリ性付加塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、無毒性のアミン塩等の無毒の塩が挙げられる。これらは公知の慣用の方法により製造できる。

また水酸基を有さないものについては、芳香環のアミノ基を鉱酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸により、または各種の有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、スルホン酸類としてメタンスルホン酸等により無毒性の付加塩としたものが挙げられる。これらは公知の慣用の方法により製造できる。

【0046】

本発明の7-アミノキノリノン誘導体及びその生理学的に許容される塩は、後述の実施例で示すように、低毒性であり、且つ慢性閉塞性肺疾患治療剤として種々の慢性閉塞性肺疾患の治療又は予防に極めて有用である。

本発明にいう慢性閉塞性肺疾患とは、慢性気管支炎および肺気腫を含む肺疾患である。慢性閉塞性肺疾患は一般的に進行性の非可逆的気道閉塞として特徴づけられ、多くの場合、気道過敏性を伴い、一部可逆性のものもある。慢性気管支炎

は、連続した2年間の各年において3カ月以上続く慢性湿性咳により特徴づけられる。肺気腫は、肺胞壁の破壊性変化を伴い、明らかな線維症のない、終末細気管支より遠位の気腔の異常な永続的腫大である。破壊とは、呼吸性気腔の不規則な腫大として定義され、肺細葉とその成分の規則正しい外観が破壊され、失われることもある。

上記の如く、慢性閉塞性肺疾患は非可逆性の気道閉塞を特徴とし、可逆性の気道閉塞性疾患である喘息とは異なる疾患概念をもつ。更には、気管支喘息に対する薬物療法として、世界的な喘息治療法ガイドライであるGuideline for the Diagnosis and Management of Asthma (NHLBI, 2002) において、吸入ステロイドが第一選択薬として推奨され、優れた有用性が確認されているが、慢性閉塞性肺疾患に対しては、同様のグローバルガイドラインであるGlobal initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD; NHLBI/WHO, 1998) において、ステロイドの効果は限定的であり、その使用をあまり推奨していない。このように慢性閉塞性肺疾患と気管支喘息では薬物に対する反応性も異なる。

慢性閉塞性肺疾患に対する主な治療は、抗コリン剤および β 受容体作動薬などの気管支の拡張を促す薬物を使用し、一時的に気道閉塞状態を緩和する対症療法が行われている。最近では、長時間作用型の抗コリン剤および β 受容体作動薬の開発研究が行われているが、いずれも対症療法の範疇である。慢性閉塞性肺疾患のリスク因子は、喫煙および大気汚染による有害微粒子であり、これらの長期間暴露により末梢気道および肺胞において慢性的な炎症状態を持続することが発症原因と考えられている。即ち、前述のGOLDでは、慢性閉塞性肺疾患では肺における好中球性炎症がみられ、その原因・進展因子として重要なものは、プロテアーゼとプロテアーゼインヒビターの不均衡および酸化ストレスによる炎症であると明確に述べられている。しかしながら、これらの炎症を緩和して慢性閉塞性肺疾患を治療し得る薬剤は、現在上市されていない。

本発明者らは、慢性閉塞性肺疾患の重要な発症因子といわれる酸化ストレスによる気道炎症に着目し、慢性閉塞性肺疾患に相当する動物モデルを作製し、当該モデルにおける気道炎症を治療し得る薬物を鋭意探索した。即ち、GOLDにおいて延べられている生体内で生成する強力な酸化物であるパーオキシナイトライトを

気道に暴露し、気道炎症を誘発したモデルにおいて強力な治療効果を示す化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

本発明化合物を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤は、経口（内服又は吸入）又は非経口投与（例えば静脈内投与、皮下投与、経皮投与又は直腸内投与等）することが出来、投与に際してはそれぞれの投与法に適した製剤形態に調製することが出来る。

かかる製剤は、その用途に応じて錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、トローチ剤、舌下錠、坐剤、軟膏剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤等の製剤形体に調製することが出来る。

これらの調製に際しては、例えばこの種の薬剤に通常使用されている無毒の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、保存剤、酸化防止剤、等張化剤、緩衝剤、コーティング剤、矯味剤、溶解補助剤、基剤、分散剤、安定化剤、着色剤等の添加剤を使用して公知の方法により製剤化することが出来る。これらの無毒性の添加剤の具体例を以下に列挙する。

まず、賦形剤としては、でんぷん及びその誘導体（デキストリン、カルボキシメチルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、糖類（乳糖、白等、ブドウ糖等）、ケイ酸及びケイ酸塩類（天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム等）、水酸化アルミニウム・マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ポリオキシエチレン誘導体、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

結合剤としては、でんぷん及びその誘導体（アルファー化デンプン、デキストリン等）、セルロース及びその誘導体（エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、糖類（ブドウ糖、白糖等）、エタノール、ポリビニルアルコール等が挙げられる。

崩壊剤としては、でんぷん及びその誘導体（カルボキシメチルスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等

）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム等）、トラガント、ゼラチン、寒天等が挙げられる。

滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸及びその塩類（軽質無水ケイ酸、天然ケイ酸アルミニウム等）、酸化チタン、リン酸水素カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、マクロゴール等が挙げられる。

保存剤としては、パラオキシ安息香酸エステル類、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、リン酸塩類（リン酸ナトリウム、ポリリン酸カルシウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等）、アルコール類（クロロブタノール、ベンジルアルコール等）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸グリセリン、糖類等が挙げられる。

酸化防止剤としては、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等）、ロンガリット、エリソルビン酸、L-アスコルビン酸、システイン、チオグリセロール、ブチルヒドロキシアニゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、アスコルビン酸パルミテート、d l- α -トコフェロール等が挙げられる。

等張化剤としては、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、デキストリン、グリセリン、ブドウ糖等が挙げられる。また緩衝剤としては、炭酸ナトリウム、塩酸、ホウ酸、リン酸塩（リン酸水素ナトリウム等）等が挙げられる。

コーティング剤としては、セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）、セラック、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピリジン類（ポリ-2-ビニルピリジン、ポリ-2-ビニル-5-エチルピリジン等）、ポリビニルアセチルジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコールフタレート、メタアクリレート・メタアクリル酸共重合体等が挙げられる。

矯味剤としては、糖類（ブドウ糖、白糖、乳糖等）、サッカリンナトリウム、糖アルコール類等が挙げられる。また溶解補助剤としては、エチレンジアミン、ニコチン酸アミド、サッカリンナトリウム、クエン酸、クエン酸塩類、安息香酸

ナトリウム、石鹼類、ポリビニルピロリドン、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類、グリセリン、ポリブレングリコール、ベンジルアルコール等が挙げられる。

基剤としては、脂肪類（豚脂等）、植物油（オリーブ油、ゴマ油等）、動物油、ラノリン酸、ワセリン、パラフィン、ロウ、樹脂、ベントナイト、グリセリン、グリコール油、高級アルコール類（ステアリルアルコール、セタノール等）等が挙げられる。

分散剤として、アラビアゴム、トラガント、セルロース誘導体（メチルセルロース等）、ステアリン酸ポリエステル類、セスキオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸アルミニウム、アルギン酸ナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。また安定化剤としては、亜硫酸塩類（亜硫酸水素ナトリウム等）、窒素、二酸化炭素等が挙げられる。

【0047】

また、かかる製剤中における本発明化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、一般に0.01～100重量%の濃度で含有していることが望ましい。

本発明の慢性閉塞性肺疾患治療剤の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、症状の軽重、医師の判断等により広範囲に変えることが出来るが、一般に有効成分として、経口投与の場合は、体重1kg当たり1日に0.01～50mg、好ましくは、0.05～10mgである。

また非経口投与の場合は、体重1kg当たり1日に0.01～10mg、好ましくは0.01～5mg投与することが好ましい。また、上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することが出来、患者の症状の軽重、医師の診断に応じて適宜変えることが出来る。

【0048】

【実施例】

次に、実施例によって本発明を具体的に説明するが、もとより本実施例の範囲により、本発明の範囲が限定されるものではない。

【0049】

（実施例1） マウス急性毒性試験

本実施例は、本発明のキノリノン誘導体の安全性を確認するため行ったものである。以下に試験方法を説明する。

(試験方法)

マウス用胃ゾンデを用いて化合物 32、53、55、56、58、87、147、173、181、204、236、276、303、309、330、359、396、401、459、514、519、546～556、581 の 7-アミノキノリノン誘導体の 1000 及び 2000 mg/kg を 1 群 5 匹のマウス (ICR 系雄性体重 20～25 g) に強制経口投与した。

経口投与後、ケージ内にて 7 日間飼育し、死亡動物の有無及び一般状態を観察し、観察終了時のマウスの生存率より 50% 致死量 (LD₅₀: mg/kg) を推定した。この結果、試験した全ての 7-アミノキノリノン誘導体の LD₅₀ は 1000 mg/kg 以上であり、7-アミノキノリノン誘導体は極めて安全性が高いことが判明した。

【0050】

(実施例 2)

本実施例は、本発明の 7-アミノキノリノン誘導体のモルモットにおける気道過敏性亢進モデルにおける薬理効果を確認するために行ったものである。以下に試験方法を説明する。

(気道過敏性亢進モデルの作製)

モルモットは 18 時間以上絶食状態にし、パーオキシナイトライト投与 1 時間前に、試験物質 (30 mg/kg) を経口投与し、頸部をエーテル麻酔下で切開し、気管を露出させた。気管内に 1 mmol/L パーオキシナイトライト 0.1 mL を空気で押し込むように肺側に投与し、投与後、切開部を縫合して消毒した。

(ヒスタミンに対する気道過敏性の測定)

気道過敏性の測定は、モデル作製日を 0 日目として、5 日目に実施し、モルモットは 18 時間以上絶食状態にした。肺抵抗の測定 (lung resistance; RLung) は R. E. Giles らの方法 (R.E.Giles, M.P.Finkel and J.Mazurowski: Use of an Analog On-Line Computer for the Evaluation of

Pulmonary Resistance and Dynamic Compliance in the Anesthetized Dog. Arch. Int. Pharmacodyn. 194, 213-222 (1971)) に準拠して行った。すなわち、商標名ネンブタール (40 mg/kg、i. v.、ペントバルビタールナトリウム) で麻酔し、食道、気管及び頸静脈 (ヒスタミン投与用) にカニュレーションを行い、食道及び気管カニュレを人工呼吸器 (換気量 6 mL/kg、換気回数 60 回/分、SN-480-7) に接続し、フローセンサー (Validyle DF45F (流速用) 及び DP45P (圧力用) に接続) を介して、総合呼吸機能測定システム (PULMOS-II; M. I. P. S) により生理食塩水及びヒスタミン (2、4、8、16 および 32 μ g/kg) 静脈内投与 (投与液量 0.1 mL/kg) 後の R L u n g を測定した。投与前の R L u n g は測定開始後 20 呼吸から 3 呼吸分、生理食塩液投与の R L u n g は生理食塩水投与後 5 呼吸から 3 呼吸分、ヒスタミン投与による R L u n g は ヒスタミン投与後の 20 呼吸以内の最大気道抵抗値とその前後の計 3 呼吸分の肺抵抗の平均値とした。(なお、測定中の動物の胎動等による R L u n g の異常値はこれらの計算には採用しない)

なお、肺抵抗の増加率は以下の式で算出した。

$$\text{肺抵抗の増加率(\%)} = ([\text{ヒスタミン投与後の R L u n g}] - [\text{投与前の R L u n g}]) / [\text{投与前の R L u n g}] \times 100$$

【0051】

【表30】

表30 肺抵抗増加率 (%)

| 化合物番号 | 増加率 (%) | 化合物 | 増加率 (%) |
|-------|---------|---------|---------|
| 32 | 435 | 359 | 431 |
| 53 | 440 | 396 | 421 |
| 55 | 425 | 401 | 420 |
| 56 | 434 | 459 | 427 |
| 58 | 423 | 514 | 434 |
| 87 | 432 | 519 | 440 |
| 147 | 429 | 546 | 422 |
| 173 | 430 | 549 | 423 |
| 181 | 425 | 551 | 416 |
| 204 | 439 | 553 | 417 |
| 236 | 428 | 556 | 426 |
| 276 | 430 | 581 | 430 |
| 303 | 427 | コントロール群 | 759 |
| 309 | 435 | 無刺激群 | 382 |
| 330 | 417 | | |

【0052】

以上の結果から、本発明の7-アミノキノリノン誘導体は、試験物質を投与しないコントロール群に対して、無刺激群とほぼ同等の程度まで抵抗を抑制することが確認され、パーオキシナイトライトの吸入により引き起こされた肺抵抗の増加を抑制することが明らかである。

【0053】

(実施例3)

本実施例は、本発明における7-アミノキノリノン誘導体のパーオキシナイトライトの消去能を確認するため、ジヒドロローダミン123を用いたパーオキシナ

イトライト定量法を試験系に用いて、試験物質の抗酸化作用を評価したものであり、本法は、ニトリックオキサイド、生物と化学、第1巻、145-157、1997年 (NITRIC OXIDE: Biology and Chemistry Vol. 1, 145-157, 1997) 記載の方法である。

【0054】

以下に試験方法を説明する。

(試験物質、試薬の調製)

1. 試験物質の調製

試験物質約10mgを秤量し、10% Tween 80溶液で溶解させ、 $5 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ に調製した。次いで、 0.1 mol/L リン酸緩衝液 (pH=7.4)で $5 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ に希釈した。更に1% Tween 80含有リン酸緩衝液で段階的に希釈し、目的の試験物質液濃度に調製した。調整は、用時に行った。試験物質の最終濃度は、 3×10^{-6} 、 1×10^{-6} 、 3×10^{-7} 、 1×10^{-7} 、 $3 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$ となるように調整を行った。

【0055】

2. パーオキシナイトライト溶液の調製

1) パーオキシナイトライト濃度の測定

パーオキシナイトライト溶液 (株) 同仁化学研究所製) $20 \mu\text{L}$ に、 0.1 mol/L 水酸化ナトリウムを $1980 \mu\text{L}$ 加え100倍に希釈した。紫外可視分光光度計を用いて300nm付近の極大吸収波長の吸光度を測定し、以下の式にて濃度を算出した。

$$\text{濃度}(\text{mmol/L}) = (\text{吸光度} / 1670) \times 100 \times 1000$$

2) $100 \mu\text{mol/L}$ パーオキシナイトライト溶液の調製

前項で算出した濃度を基に 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で希釈を行い、 10 mmol/L に調製した。更に、 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 $990 \mu\text{L}$ をエッペンチューブ1.5mLにとり、 10 mmol/L に調製した溶液 $10 \mu\text{L}$ を加え、 $100 \mu\text{mol/L}$ 溶液を調製した。

【0056】

3. ジヒドロローダミン123溶液の調製

1) 25 mmol/L ジヒドロローダミン123 保存溶液

ジヒドロローダミン123 (Molecular Probes, Inc. 製) のアンプルを開封しジメチルスルフォキシド1.155 mLを加え溶解させ、25 mmol/Lの濃度に調製した。この溶液を20 μ Lずつ分注後、バイオメディアカルフリーザー (約-20℃) に保存し、保存溶液とした。

2) 500 nmol/L ジヒドロローダミン123 溶液の調製

0.02% Tween 80含有0.1 mol/L リン酸緩衝液490 μ L に解凍した25 mmol/L ジヒドロローダミン123 保存溶液10 μ Lを加え、500 μ mol/Lとした。調製した溶液を0.1 mol/Lリン酸緩衝液 (pH=7.4) にて1000倍に希釈し、500 nmol/L ジヒドロローダミン123 溶液を調製した。

【0057】

(パーオキシナイトライト消去能の測定)

1. 反応操作

攪拌子を入れた3.5 mL容褐色バイアル瓶に500 nmol/L ジヒドロローダミン123 溶液1470 μ Lを添加した。次いで、試験物質液を15 μ L添加した。ブランクおよびコントロール群には試験物質液の溶媒である1% Tween 80含有0.1 mol/L リン酸緩衝液を15 μ L添加した。添加後、スターラーを用いて30分間攪拌した。

攪拌状態のまま、100 μ mol/L パーオキシナイトライト123 溶液を15 μ L添加した。ブランク群には0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を15 μ L添加した。15分間攪拌後、蛍光強度を測定した。

【0058】

2. 蛍光強度測定

分光蛍光光度計を用いて以下の測定条件で反応液の蛍光強度を測定した。

励起波長: 500 nm、蛍光波長: 536 nm、測定回数: 1回、レスポンス: 1 sec、ホットマル電圧: Low、励起側バンド幅: 10 nm、蛍光側バンド幅: 10 nm

【0059】

3. ジヒドロローダミン 123 酸化率の算出

以下の計算式により、コントロールのジヒドロローダミン 123 酸化率を 100 として、試験物質を添加したときのジヒドロローダミン 123 酸化率を算出した。

ジヒドロローダミン 123 酸化率(%) = (各群の測定値 - ブランクの測定値) / (コントロールの測定値 - ブランクの測定値) × 100

【0060】

4. 50%酸化阻害濃度 (IC₅₀) の算出

酸化率 50% を挟む 2 点から直線を求め、50%酸化濃度、すなわち 50%酸化阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。

結果を以下の表に示す。

【0061】

【表 3 1】

表 3 1 50%酸化阻害濃度 (IC₅₀)

| 化合物番号 | 濃度 ($\mu\text{mol/L}$) | 化合物 | 濃度 ($\mu\text{mol/L}$) |
|-------|--------------------------|-----|--------------------------|
| 32 | 0.96 | 330 | 0.79 |
| 53 | 0.88 | 359 | 0.85 |
| 55 | 0.96 | 396 | 0.94 |
| 56 | 1.05 | 401 | 1.01 |
| 58 | 0.81 | 459 | 0.94 |
| 87 | 0.84 | 514 | 0.91 |
| 147 | 0.79 | 519 | 0.83 |
| 173 | 0.89 | 546 | 0.79 |
| 181 | 0.94 | 549 | 0.80 |
| 204 | 0.89 | 551 | 0.71 |
| 236 | 0.88 | 553 | 0.98 |
| 276 | 0.82 | 556 | 0.89 |
| 303 | 0.84 | 581 | 0.76 |
| 309 | 0.80 | | |

【0062】

以上の結果から、本発明の7-アミノキノリノン誘導体は、何れも $1\mu\text{mol/L}$ 以下か、それ付近の低濃度での50%酸化阻害濃度を示し、パーオキシナイトライトによる酸化反応を抑制することが確認された。

【0063】

(実施例4) (5%散剤)

本発明化合物 50mg

乳糖 950mg

1000mg

化合物32、及び53の散剤の製造例を示す。乳鉢で、本発明化合物を粉碎し、それに乳糖を添加し、乳棒で粉碎しながら、充分混合し、化合物32及び53の5%散剤を製造した。

【0064】

(実施例5) (10%散剤)

| | |
|--------|-------|
| 本発明化合物 | 100mg |
| 乳糖 | 900mg |

1000mg

化合物236、及び276の散剤の製造例を示す。実施例4と同様の方法で化合物236、及び276の10%散剤を製造した。

【0065】

(実施例6) (10%顆粒剤)

| | |
|--------|--------|
| 本発明化合物 | 300mg |
| 乳糖 | 2000mg |
| でんぷん | 670mg |
| ゼラチン | 30mg |

3000mg

化合物303、309、330、及び359の顆粒剤の製造例を示す。乳鉢内で、本発明化合物を等量のでんぷんと混合粉碎した。これに乳糖、でんぷんの残分を加え混合した。別にゼラチン30mgに精製水1mlを加えて、加熱溶解し、冷後かき混ぜながらこれにエタノール1mlを加え、ゼラチン液としたものを調製し、先の混合物にゼラチン液を添加練合し、造粒した後、乾燥して整粒し、化合物303、309、330、及び359の顆粒剤を製造した。

【0066】

(実施例7) (5mg錠)

| | |
|--------------|------|
| 本発明化合物 | 5mg |
| 乳糖 | 62mg |
| でんぷん | 30mg |
| タルク | 2mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 1mg |

100mg/錠

化合物 514、及び 519 の錠剤の製造例を示す。乳鉢内で上記配合の 20 倍量を用いて 5mg 錠剤の製造をした。すなわち、本発明化合物 100mg の結晶を粉碎し、それに乳糖及びでんぷんを加え混合する。10% でんぷんのりを上記の配合体に加え練合し、造粒する。乾燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、常法により打錠して、化合物 514、及び 519 の錠剤を製造した。

【0067】

(実施例 8) (10mg カプセル剤)

| | |
|--------|--------|
| 本発明化合物 | 300mg |
| 乳糖 | 2000mg |
| でんぷん | 670mg |
| ゼラチン | 30mg |

3000mg

化合物 546、549、551、及び 553 のカプセル剤の製造例を示す。実施例 6 と同様の方法で顆粒を製造し、該顆粒 100mg ずつをカプセルに充填して、化合物 546、549、551、及び 553 のカプセル剤を製造した。

【0068】

【発明の効果】

本発明は、7-アミノキノリノン誘導体及又は／及びその生理学的に許容される塩を有効成分とすることにより安全性が高く、しかも慢性閉塞性肺疾患に対して極めて優れた薬効を示す慢性閉塞性肺疾患治療剤を提供することができるものである。

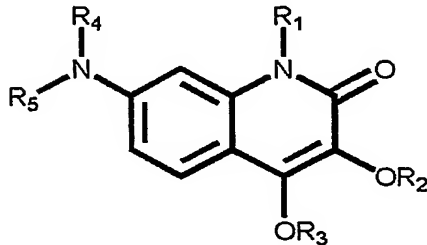
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安全性が高く、慢性閉塞性肺疾患に対して有効で、しかも極めて優れた薬効を示す慢性閉塞性肺疾患治療剤を提供することにある。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



(式中、 R_1 は水素原子、又はアルキル基であり、 R_2 と R_3 は、各々水素原子、アシル基、アルキル基、又はアルケニル基から選ばれる基であり、 R_4 と R_5 は、各々、水素原子、アシル基、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基から選ばれる基である。)

で表される 7-アミノキノリノン誘導体、又は／及び、その生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

| | |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2003-203699 |
| 受付番号 | 50301262473 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 第五担当上席 0094 |
| 作成日 | 平成15年 7月31日 |

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月30日

特願 2 0 0 3 - 2 0 3 6 9 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 8 8 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都板橋区坂下 3 丁目 3 5 番 5 8 号

氏 名

大日本インキ化学工業株式会社